

УНИВЕРЗИТЕТ " СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ "

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

ЈЗУ УНИВЕРЗИТЕТСКИ СТОМАТОЛОШКИ КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР - СКОПЈЕ

КЛИНИКА ЗА ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

СКОПЈЕ, МАКЕДОНИЈА

**УПОТРЕБА НА ТРАНЕКСЕМИЧНАТА КИСЕЛИНА ВО
ОРАЛНАТА ХИРУРГИЈА**

Автор:

Цена Димова

Коавтор:

Билјана Евросимовска, Борис Величковски

контакт:

н. доц. д-р Цена Димова

02 329 90 34 - Клиника за орална хирургија

070 33 83 92 - мобилен

УПОТРЕБА НА ТРАНЕКСЕМИЧНАТА КИСЕЛИНА ВО ОРАЛНАТА ХИРУРГИЈА

Цена Димова, Билјана Евросимовска, Борис Величковски

Апстракт

Целта на оваа студија беше да се процени воспоставената локална хемостаза при употреба на транексемичната киселина, како локално средство за испирање по оралнохируршките интервенции кај 80 пациенти кои примаат орални антикоагуланси. Оралнохируршките интервенции беа изведени со редукција на нивото на антикоагулантната терапија кај контролна група и без промени во нивото на антикоагулантната терапија кај групата која беше со транексемичната киселина.

По интервенциите оралнохируршките рани беа испирани со 5% на транексемична киселина кај испитуваната група при кои оралниот антикоагуланс не беше прекинат и со плацебо раствор кај испитаниците кај кои антикоагулантната терапија беше редуцирана. На пациентите им беше кажано да ја испираат устата со 10 мл од назначениот раствор.

Анализата покажа дека непостои сигнификантна разлика помеѓу двете третирани групи во појавата на пролонгирано крварење по оралнохируршките интервенции. Оралниот антикоагуланс не треба да биде прекинат пред оралнохируршките интервенции доколку се превземаат локални мерки на хемостаза со локална антифибринолитичка терапија.

Клучни зборови: оралнохируршки интервенции, орални антикоагуланси, транексемична киселина.

THE USE OF TRANEXAMIC ACID IN ORAL SURGERY

The aim of the study was to evaluate the local hemostasis of tranexamic acid mouthwash after oral surgery interventions in 80 patients who received oral anticoagulants. Oral surgery interventions were performed with a reduction in the level of anticoagulant therapy in the control group and with no change in the level of anticoagulant therapy in the group who received the tranexamic acid.

After the interventions the surgical field was irrigated with a 5% solution of tranexamic acid in the treatment group whose oral anticoagulants had not been discontinued and with a placebo solution in the examined for whom the anticoagulant therapy was reduced. Patients were instructed to rinse their mouths with 10 ml of the assigned solution.

The analysis showed that there was no significant difference between the two treatment groups in the bleeding incidence after oral surgery interventions. The anticoagulant treatment does not need to be withdrawn before oral surgery provided that local antifibrinolytic therapy is instituted.

Key words: tooth extraction, oral anticoagulants, tranexamic acid.

Вовед

Транексемичната киселина е антифибринолитичко средство кое се применува во третманот и профилактиката на хеморагијата асоцирана со екцесивна фибринолиза (30).

Транексемичната киселина, аминокaproичната киселина и аминокетилбензоичната киселина припаѓаат на структурно слична група на синтетички антифибринолитички агенси. Нивното примарно влијание е да го блокираат поврзувањето на плазминогенот и плазминот со фибрин при што ќе го спречат растварањето на хемостатскиот чеп. Односно, овие средства го инхибираат целосното распаѓање на фибринскиот коагулум (27).

Транексемичната киселина наоѓа примена во многу медицински специјалности како неврологијата, гинекологијата, трансфузиологијата. Во оралнохируршката пракса се користи кај пациентите кои имаат нормална фибринолиза и намалено формирање на фибрин, а тоа се пациентите со хемофилија А, В, von Willebrand-ова болест како и пациентите кои примаат орални антикоагуланси.

Иако хемофилијата А, В и von Willebrand - ова болест се различни патолошки ентитети, сите се карактеризираат со намалено формирање на фибрин, така што третманот на воспоставување локалната хемостаза по оралнохируршките интервенции кај сите овие пациенти е слична (8, 11, 27, 35).

Кај пациентите кои примаат орални антикоагуланси честа е пракса да се редуцира или прекине антикоагулантниот медикамент со намера да се намали ризикот од крварење по оралнохируршките интервенции (1,2,5). Пред да се изведат интервенциите кај овие пациенти оралниот хирург мора да донесе одлука помеѓу тоа дали пациентот ќе го изложи на ризикот од тромбоемболија (со прекин или редукцијата на оралниот антикоагуланс) или пак ќе го изложи на ризикот на пролонгирано крварење (без промена на дозата на оралниот антикоагуланс).

Целта на ова испитување е да се процени локалниот хемостатски ефект на транексемичната киселина, како средство за испирање на устата по оралнохируршките интервенции кај пациенти кои примаат орална антикоагулантна терапија.

Материјал и метод

За реализација на целта беа вклучени 80 испитаници од обата пола, на возраст од 55-75 години кои примаа орален антикоагуланс (acenocumarol - *Sinkum 4®* - *Jaka 80*, *Sintrom®* - *Ciba-Geigy*, aethyldicumarol - *Pelentan®*- *Krka*; *Tromexan®* - *Ciba-Geigy*). Во согласност со анамнестичките податоци и прегледот, беа поставени индикации за оралнохируршки интервенции.

Сите испитаници се согласија да бидат вклучени во ова истражување.

Беа формирани две групи на испитаници со орална антикоагулантна терапија, по случаен избор. Кај сите пациенти пред оралнохируршката интервенција беше определено терапевтското ниво на антикоагулираноста следено преку Интернационалниот Нормализирачки сооднос (ИНР).

Во првата група (која послужи како контролна група) беа вклучени 40 испитаници и кај нив беа изведени оралнохируршките интервенции пред кои се изврши редукција на нивото на антикоагулантната терапија. Кај втората група со 40 испитаници не се направи промена во нивото на антикоагулантната терапија. Кај првата група (со редуцирана антикоагулантна терапија) после интервенциите екстракционите рани беа испирани со плацебо раствор (физиолошки раствор) додека кај втората група чија што антикоагулантна терапија не беше прекината се испираше по екстракциите со 5% на транексемична киселина (TRANSAMIN® - Tranexamic acid - производство на DICHI PHARMACEUTICAL CO LTD., Токио, Јапонија, дистрибуција HELP A.B.E.E. Атина, Грција), со антифибринолитично дејство како средство за плакнење на устата.

На пациентите им беше даден следниов совет: да ја испираат устата со 10 мл од назначениот раствор, 5-10 минути, 4 пати на ден, за време од 7 дена; да не јадат ниту пак да пијат за време од 1 час после испирањето на устата. Како постоперативен аналгетик беше користен парацетамол; додека аспирин и други нестероидни антиинфламаторни лекови не се употребуваа за време од една недела по интервенциите. Пациентите консумираа само течна и мека храна. Исто така им беше советувано да се јават на преглед доколку постои пролонгирано крварење. Пациентите беа контролирани првиот, вториот и седмиот ден по екстракцијата. Воспоставената хемостаза беше контролирана и податоците беа анализирани преку:

- степен на крварење (непосредно по интервенциите) и
- степен на провоцирано крварење (при контролните прегледи)

Имено, постекстракционите продолжени крварења повеќе од 20 минути беа регистрирани заедно со степенот на крварење, додека при контролните прегледи по 24 и 48 часа беше регистриран степен на провоцирано крварење, кој беше изведен со провоцирање на крварење (и тоа со допирање на раната со тампон), при што беше дефиниран на следниот начин:

- (1) без крварење;
- (2) крварење помалку од 1 минута;
- (3) крварење повеќе од 1 минута.

Разликите помеѓу третираните групи во спонтаните крварења во траење повеќе од 20 минути и провоцираните крварења беа анализирани со Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови; статистичка сигнификантност била дефинирана која што била индицирана од Р вредноста помала од 0,05.

Резултати

На табела 1 покажана е дистрибуцијата на пациенти според пол и возраст кај двете испитувани групи. Возраста на пациентите од двете испитувани групи е слична и изнесува од 55 до 75 години.

Вредноста на ИНР која кај здрави пациенти изнесува 1. Кај пациентите од првата група со намалена орална антикоагулантна терапија вредноста на ИНР изнесува средно

1.79 +0.2, а кај втората група без модификација на дозата на оралниот антикоагуланс средната вредност на ИНР изнесува 2.8+0.3.

На табела 2 прикажана е дистрибуцијата на пациенти според основната клиничка дијагноза заради која примаат орална антикоагулантна терапија.

На табела 3 прикажана е дистрибуцијата на пациенти со продолжено крварење по екстракција во три периоди: до 20 мин, од 21-40 мин. и повеќе од 41 мин. Спонтаните крварења кои што траеле повеќе од 20 тина минути се случиле кај 5 од 40 пациенти од првата група и кај 7 од 40 пациенти од втората група кои што испирале со транецамиц киселина. И во двете групи двајца пациенти имале пролингирано крварење повеќе од 41 минута. Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажа дека помеѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на пролонгираното крварење повеќе од 20 мин ($X = 8.0122$ $p = 0.0708$).

На табела 4 прикажан е степенот на провоцираното крварење после првиот и вториот ден според следниов индекси: Мало провоцирано крварење се јавило на денот по интервенцијата единствено кај еден пациент кој што примил транексамична киселина. Kruskal – Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на крварењето по 24 часа ($X = 9.0122$ $p = 0.0608$), како и при контролниот преглед по 48 часа ($X = 7.0122$ $p = 0.0818$). Кај сите испитувани групи поголем е процентот на испитаници со индекс на крварење 1 (без крварење). Анализата покажа дека немаше сигнификантна разлика помеѓу двете третирани групи во инциденцата од крварењето по оралнохируршката интервенција.

Дискусија

Врз основа на податоците и резултатите од научните истражувања од понова дата (3,4,6,7), достигнувањата во дијагностиката клиничката валоризација и категоризацијата на болните со тромбофилични состојби сè почесто современите научни сознанија го насочуваат вниманието со респект кон реализацијата на безбедно и квалитетно извршување на оралнохируршките процедури (Beirne (8,9), Benoliel (10), Bernardoni-Socorro et al. (12), Blinder(12-14), Carter (21), Димова (22-25)).

Заедничко за најголем дел од цитираната светска литература (8-10, 26,29) е тоа што во нив се презентирани експериментални и клинички студии каде најексплоатирани лабораториски методи за процена и следење на антикоагулираноста на пациентите се протромбинското време и ИНР.

Во период од околу 80 години презентирани се повеќе од 240 клинички и експериментални студии, прикази на инциденти и стручни искуства од апликацијата на најразлични локални модалитети за постигнување хемостаза по оралнохируршките интервенции. Истите биле спроведени со една заедничка намера да се минимизира ризикот од пролонгирано крварење и во исто време да се исклучи можноста, односно ризикот од тромбоемболиска епизода по интервенциите (10,12,14, 24,33).

Во достапната литературата освен за дистрибуција на испитаници според полот, само неколку автори (13,15,17,19) дават слични податоци за точната возраст или старосни групи на испитаниците според основната дијагноза.

Блиндер (13) врши испитување на група од 150 испитаници, 85 мажи и 65 жени на возраст од 35-90 години (70 со валвуларни заболувања, 26 со атријска фибрилација, 20 со валвуларни заболувања и атријска фибрилација, 29 исхемично срце и пет испитаници со венска тромбоза). Извадени се 359 заби и ИНР од 1.5 - 4.

Картер (20) врши проспективно рандомизирачко испитување кај 85 испитаници, на возраст од 21 - 86 години, испитувајќи го ефектот од 5% транексемична киселина кај пациенти со ОАТ по два и пет дена од екстракцијата. Во истражувањето на Димова (22,24,25) опфатени се пациенти со ОАТ на возраст од 55+8 години со различни клинички дијагнози (ТДВ, МИ, ЦВИ, ВСВ).

Во многу студии (26,34) најчесто само се вели дека во истражувањата се вклучени испитаници со старост над 18 години. Од друга страна, факт е дека старосните граници се поместени и во последниве неколку декади и помладата популација заболува од кардиоваскуларни заболувања.

Важно е да се потенцира дека многу лонгитуднални студии (8-10, 12, 14, 26, 29) се направени, кои опфаќале период најчесто од неколку години. Истражувањето во оваа испитување опфаќа пациенти во периодот од шест години (2003 - 2008).

Во литературата постојат неколку студии (16, 18, 24, 31, 32, 35, 36) во кои ефектот од воспоставената локална хемостаза се проценува врз основа на различни критериуми, кои нудат процена на состојбата на коагулумот - Синдет-Педерсен (35), или степенување според степенот на крвање (непосредно крвање, интермитентно, континуирано и профузно - Блиндер (12).

Ваквите индекси и скорови ги сметавме за помалку адекватни и комплицирани, но и зависни од личната процена на лекарот. Исто така, при евентуално индицирано повторување на локалниот метод за хемостаза, постапката на работа е неповолна за пациентот бидејќи се работи под локална анестезија.

Во ова истражување се примени степен на крвање кој е воегласност со индексот на крвање според Марјановиќ (31). Додека степенот на провоцирано крвање ја одразувае состојбата на устата на пациентот при контролниот преглед во првиот и вториот ден. На пациентите им беше дадено до знаење дека може да имаат сукрвица или некој друг облик на крвање и истото да го забележат и потоа да го соопштат.

Како ефикасен метод на локална хемостаза го прифативме оној кој при секој контролен преглед имаше утврден индекс на провоцирано крвање 1 и 2. Ваквиот скор покажува успешност во воспоставувањето на локална хемостаза по оралнохируршките интервенции.

При контролниот преглед по 24ч беше утврден индекс на крвање со скор 3 кај двајца испитаници од првата група и еден од втората испитувана група, при што дополнителна постапка за локална хемостаза не беше повторена со примена на

дополнителни мерки. Консултации со надлежниот лекар се вршеа постојано и често. Додека при контролниот преглед по 48ч не беше утврден индекс на крвање со скор 3.

Во ова испитување немаше испитаници кај кои имаше потреба да се ординира системски антифибринолитик или витамин К, така што немаше пациенти кои се издвојуваа како испитаници кај кои употребата на мерките за локална хемостаза не беа ефикасни.

Сознанијата за локалниот хемостатски баланс значително се проширени со проучувањето на пациентите со конгенитални и стекнати дефекти на коагулацискиот систем. Крвање по мала оралнохируршка интервенција е добро позната компликација и се јавува кај 0,3 до 3% од пациентите. Развојот на постхируршката хеморагија кај пациентите без познати дефекти на коагулацискиот систем може да настане како последица на разновидните патогени фактори.

Патофизиолошката улога на фибринолизата за развој на крвање по оралната операција кај пациенти со дефекти на коагулацискиот систем првпат била предложена во 1965 од Бјорлин и Нилсон (35). Во подоцнежните студии се потврдила сигнификантноста на хемостатскиот механизам при настанувањето на физичка повреда, како баланс помеѓу фибринската депозиција и фибринската резолуција.

Хемостатскиот баланс во усната празнина кај пациентите со намалено фибринско формирање (пациенти со хемофилија и пациенти третирани со орални антикоагуланси) дискутиран е и базиран врз клинички студии. Овие пациенти биле испитани, бидејќи намаленото формирање на фибрин е многу почувствително од нормалната фибринолиза. Меѓу пациентите со хемофилија, заклучено е дека промените влијаат врз стабилноста на фибринот во усната празнина, повеќе одколку факторот VIII и IX за време и после операцијата (35).

Во светската научно-истражувачка литература постојат многу студии во кои се презентираат и споредуваат различни групи на локални средства кај испитаници со орални антикоагуланси со цел да се утврди најприфатлив локален модалитет за воспоставување на локална хемостаза. Употребата е условена од одредени критериуми и услови кои се пожелни да ги исполнува соодветното средството за локална хемостаза, независно дали е хемиско или биолошко средство. Антифибринолитички средства, како економски најприфатливи средства, употребувани се од најголем број автори (Bernardoni-Socorro (11), Borea (16), Bublitz (18), Carter (19), Carter & Goss (20), Dunn & Goa (27), Lieblisch (28), Ramstrom (34), Sindet-Pedersen (35), Vinckier & Vermeylen (36). Наодите укажуваат дека системски администрирана транексемична киселина не се редистрибуира во плунката. Потенцираат дека при локална примена на транексемичната киселината како 5% средство за испирање на устата останува во плунката до 8 часа, со што фибринолизата е инхибирана и понатаму од надворешна локална администрација на лекот.

Од неодамна докажана е употребата на локалната антифибринолитичка терапија како ефикасната превенција на крварењето по оралнохируршката интервенција кај пациентите коишто примаат орални антикоагуланси.

Овие заклучоци цврсто го подржуваат патофизиолошкото правило за локална фибринолиза при развивање на крварење после оралната хируршка операција кај

пациенти со дефицит во формирањето на фибрин, како што се на пример, пациентите со орален антикоагулантен третман, па дури и пациентите со хемофилија (35). Нашите испитувања се во согласност со испитувањата на повеќе автори (11,16,19,28,34,35,36) и истите ни овозможуваат да донесеме заклучок кој укажува на следново, имено, оралниот антикоагулантен третман не треба да биде прекинат пред оралнохируршките интервенции доколку бидат превземени сите мерки за воспоставување на локална хемостаза, кој содржи во себе: правилен избор на локален метод за воспоставување хемостаза и соодветна примена на локална антифибринолитичка терапија во текот и по извршената орално хирушка интервенција.

Литература

1. Aldous JA, Olson CJ. Managing patients on warfarin therapy: a case report. *Spec Care Dentist*. 2001 May-Jun; 21 (3): 109 - 112.
2. Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, Alabdulaaly A, Ciancio S. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost*. 2006 Mar; 4 (3): 689 - 91.
3. Ansell J. Oral Anticoagulants: The Old and the New. *Dis Mon*. 2005; 51: 208 - 212.
4. Assael LA. Hemostasis is a Shared Responsibility. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61: 1377 - 1378.
5. Balderston RH. Warfarin and extraction. *Br Dent J*. 2003; 194 (8): 408 - 9.
6. Barrero MV, Knezevic M, Martin MT, Llorente AV, Valverde JCO, Jimenez FG, Perez OL, Sarmiento SD, Cremades JMD, Reyes JC. Oral surgery in patients undergoing oral anticoagulant therapy. *Med Oral*. 2002 Jan-Feb; 7(1): 63 - 6, 67 - 70.
7. Bauersachs R, Breddin HK. Moderne Antikoagulation. Probleme des Bewährten, Hoffnung auf das Neue. *Internist*. 2004; 45: 717 - 726.
8. Beirne OR. Evidence to Continue Oral Anticoagulant Therapy for Ambulatory Oral Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63: 540 - 545.
9. Beirne OR. Anticoagulation and Minor Oral Surgery: Should the Anticoagulation Regimen Be Altered? *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58: 135 - 136.
10. Benoliel R, Leviner E, Katz J, Tzukert A. Dental treatment for the patient on anticoagulant therapy: prothrombin time value - what difference does it make? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986 Aug; 62 (2): 149 - 151.
11. Bernardoni-Socorro C, Arteaga-Vizcaino M, Villamizar Y, Diez-Ewald M, Vizcaino-Salazar G, Torres-Guerra E, Quintero J. Mouth-washing with tranexamic acid in patients treated with oral anticoagulants subjected to oral surgery procedures. *Invest Clin*. 1998 Jun; 39 (2): 77 - 83.
12. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Dec; 30 (6): 518 - 521.

13. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Aug; 88 (2):137 - 140.
14. Blinder D, Martinowitz U, Ardekian L, Peleg M, Taicher S. Oral surgical procedures during anticoagulant therapy. *Harefuah.* 1996; 130 (10): 681 - 3, 727.
15. Blomgren J, Eriksson H, Sjoberg WA. New routines makes tooth extraction possible during warfarin treatment. *Lakartidningen.* 2004 Jun; 101 (25): 2168 - 2170.
16. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 75 (1): 29 - 31.
17. Bridbord JW. Another view on the anticoagulated patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Mar; 60(3): 342.
18. Bublitz R, Sommer S, Weingart D, Bauerle K, Both A. Hemostatic wound management in marcumar patients. Collagen fleece vs. tranexamic acid. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2000 Jul; 4 (4): 240 - 244.
19. Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Dec; 61 (12): 1432 - 1435.
20. Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash - a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Oct; 32 (5): 504 - 507.
21. Carter G, Goss AN, Lloyd J, Tocchetti R. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. *Aust Dent J* 2003; 48 (2): 89 - 96; quiz 138.
22. Dimova C, Andonovska B, Kovacevska I, Popovska L, Georgiev Z. Contemporary concept of oral surgical treatment of prosthetic heart valves patients. *Apolonia* 2009; 21: 57-70.
23. Dimova C. Upotreba na INR kaj antikoagulirani pacienti so tromboti~ni zaboluvawa pred oralnohirur{ki intervencii. *Maked Stomatol Pregl.* 2007; 31 (3-4): 171-178.
24. Dimova C. Klini~ka podgotovka i procena na obezbedenata lokalna hemostaza pri oralnohirur{kiot tretman kaj pacienti so tromboti~ni zaboluvawa. *Doktorska disertacija, Stomatolo{ki fakultet, Skopje,* 2007
25. Dimova C, Kostovska S, Andonovska B. Comparison of two different local hemostatic modalities in oral surgery patients with oral anticoagulants. II Polish – Czech - Slovak Threelateral Symposium of Maxillofacial Surgeons with International participation, Poland, 2005 Sep;29.
26. Dios PD, Feijoo JF. Tooth removal and anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Sep; 92 (3): 248 - 249.
27. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999 Jun; 57 (6): 1005 - 1032.
28. Lieblisch S. Tranexamic Acid Rinses in Anticoagulated Patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 54: 657.
29. Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA. Antithrombotic agents: Implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93: 544 - 551.
30. Mannucci MP. Hemostatic Drugs. *N Engl J Med.* 1998; 339 (4): 245 - 253.

31. Marjanovic M. Tooth Extraction Procedure and Postoperative Control in patients receiving Anticoagulant Therapy. *Balk J Stom.* 2002; 6: 43 - 46.
32. Okamoto T, Alves-Rezende MCR, Cláudio CC, Rodrigues TS, Okamoto R. Effects Of Tissucol And Epsilon Aminocaproic Acid In The Healing Process Following Dental Extraction In Dehydrated Rats. *Braz Oral Res* 2006; 20 (1): 33 - 39.
33. Plaza-Costa A, Garcia-Romero P, Poveda-Roda R, Bagan JV, Silvestre-Donat FJ, Cervero JA. A comparative study between INR and the determination of prothrombin time with the Coaguchek(r) portable coagulometer in the dental treatment of anticoagulated patients. *Med Oral.* 2002 Mar - Apr; 7 (2): 130 - 135.
34. Ramstrom G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blomback M, Alander U. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51 (11): 1211 - 1216.
35. Sindet-Pedersen S. Haemostasis in oral surgery - the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. Experimental and chlinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. *Dan Med Bull.* 1991; 38 (6): 427 - 443.
36. Vinckier F, Vermeylen J. Blood loss following dental extractions in anticoagulated rabbits: Effects of tranexamic acid and socket packing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 59: 2 - 5.